

PCT/ES 03/00272



MINISTERIO
DE CIENCIA
Y TECNOLOGIA

REC'D 06 AUG 2003

WIPO

PCT

Oficina Española
de Patentes y Marcas

CERTIFICADO OFICIAL

Por la presente certifico que los documentos adjuntos son copia exacta de la solicitud de PATENTE de INVENCION número 200201345, que tiene fecha de presentación en este Organismo el 6 de Junio de 2002.

Madrid, 8 de julio de 2003

El Director del Departamento de Patentes
e Información Tecnológica.

P.D.

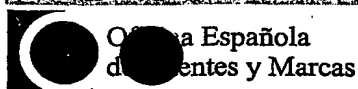
CARMEN LENCE REIJA

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

BEST AVAILABLE COPY



MINISTERIO
DE CIENCIA
Y TECNOLOGÍA



Oficina Española
de Patentes y Marcas

INSTANCIA DE SOLICITUD

NUMERO DE SOLICITUD

Delegación de Alicante
Registro Especial

P 20 020 1345

Data 06 JUN. 2002

ENTRADA Nº

FECHA Y HORA DE PRESENTACIÓN EN LA O.E.P.M.

1935, 12:20

FECHA Y HORA PRESENTACIÓN EN LUGAR DISTINTO O.E.P.M.

(4) LUGAR DE PRESENTACIÓN:

CÓDIGO

MODALIDAD:

☒ PATENTE DE INVENCION

☐ MODELO DE UTILIDAD

TIPO DE SOLICITUD:

(3) EXP. PRINCIPAL O DE ORIGEN:

MODALIDAD

Nº SOLICITUD

FECHA SOLICITUD

☐ ADICIÓN A LA PATENTE

☐ SOLICITUD DIVISIONAL

☐ CAMBIO DE MODALIDAD

☐ TRANSFORMACIÓN SOLICITUD PATENTE EUROPEA

☐ PCT: ENTRADA FASE NACIONAL

SOLICITANTE (S): APELLIDOS O DENOMINACIÓN SOCIAL

NOMBRE

NACIONALIDAD

CÓDIGO PAÍS

DN/CI

CNAE

PYME

Especialidades Farmacéuticas

ENTRUM SA

Española

ES

A 03023447

244

3

DATOS DEL PRIMER SOLICITANTE:

DOMICILIO Sagitario 14

LOCALIDAD ALICANTE

PROVINCIA ALICANTE

PAÍS RESIDENCIA ESPAÑA

NACIONALIDAD ESPAÑOLA

TELÉFONO 965286700

FAX 965286434

CORREO ELECTRÓNICO jpz@asac.net

CÓDIGO POSTAL 03006

CÓDIGO PAÍS ES

CÓDIGO PAÍS ES

INVENTOR (ES):

APELLIDOS

NOMBRE

NACIONALIDAD

CÓDIGO

UINTANILLA ALMAGRO

IAZ ALPERI

ELISEO

JOAQUÍN

Española

Española

PAÍS

ES

ES

☐ EL SOLICITANTE ES EL INVENTOR

☒ EL SOLICITANTE NO ES EL INVENTOR O ÚNICO INVENTOR

(9) MODO DE OBTENCIÓN DEL DERECHO:

☒ INVENC. LABORAL

☐ CONTRATO

☐ SUCESIÓN

TÍTULO DE LA INVENCION:

uevo uso terapéutico de los extractos de Polypodium

1) EFECTUADO DEPÓSITO DE MATERIA BIOLÓGICA:

☐ SI

☒ NO

2) EXPOSICIONES OFICIALES: LUGAR

FECHA

3) DECLARACIONES DE PRIORIDAD:

PAÍS DE ORIGEN

CÓDIGO

PAÍS

NUMERO

FECHA

4) EL SOLICITANTE SE ACOGE AL APLAZAMIENTO DE PAGO DE TASAS PREVISTO EN EL ART. 162. LEY 11/86 DE PATENTES

☐

5) AGENTE /REPRESENTANTE: NOMBRE Y DIRECCIÓN POSTAL COMPLETA. (SI AGENTE P.I., NOMBRE Y CÓDIGO) (RELLENÉSE, ÚNICAMENTE POR PROFESIONALES)

3) RELACIÓN DE DOCUMENTOS QUE SE ACOMPAÑAN:

☒ DESCRIPCIÓN Nº DE PÁGINAS: 4

☒ Nº DE REIVINDICACIONES: 7

☐ DIBUJOS. Nº DE PÁGINAS:

☐ LISTA DE SECUENCIAS Nº DE PÁGINAS:

☒ RESUMEN

☐ DOCUMENTO DE PRIORIDAD

☐ TRADUCCIÓN DEL DOCUMENTO DE PRIORIDAD

☐ DOCUMENTO DE REPRESENTACIÓN

☒ JUSTIFICANTE DEL PAGO DE TASA DE SOLICITUD

☒ HOJA DE INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA

☐ PRUEBAS DE LOS DIBUJOS

☐ CUESTIONARIO DE PROSPECCIÓN

☐ OTROS:

FIRMA DEL SOLICITANTE O REPRESENTANTE

C/ Sagitario, 14

ALICANTE

(VER COMUNICACIÓN)

FIRMA DEL FUNCIONARIO

NOTIFICACIÓN SOBRE LA TASA DE CONCESIÓN:

Se le notifica que esta solicitud se considerará retirada si no procede al pago de la tasa de concesión: para pago de esta tasa dispone de tres meses a contar desde la publicación del anuncio de la concesión en el BOPI, o los diez días que establece el art. 81 del R.D. 2245/1986.

IO. SR. DIRECTOR DE LA OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

rmacion@oepm.es

w.oepm.es

C/ PANAMÁ, 1 • 28071 MADRID

NO CUMPLIMENTAR LOS RECUADROS ENMARCADOS EN ROJO



MINISTERIO
DE CIENCIA
Y TECNOLOGÍA



Oficina Española
de Patentes y Marcas

HOJA DE INFORMACION COMPLEMENTARIA

NÚMERO DE SOLICITUD

P20 020 1345

FECHA DE PRESENTACIÓN

☒ PATENTE DE INVENCION

☐ MODELO DE UTILIDAD

(5) SOLICITANTES:	APELLIDOS O DENOMINACIÓN SOCIAL	NOMBRE	NACIONALIDAD	CÓDIGO PAÍS	DNI/CIF	CNAE	PYME

(7) INVENTORES:	APELLIDOS	NOMBRE	NACIONALIDAD
ARDO ZAPATA EMPERE ORTELLS EGURA PAÑOS		JOSE JOSÉ MIGUEL ANA	ES ES ES

(12) EXPOSICIONES OFICIALES:	LUGAR	FECHA

(13) DECLARACIONES DE PRIORIDAD:	CÓDIGO PAÍS	NÚMERO	FECHA
PAÍS DE ORIGEN			

NO CUMPLIMENTAR LOS RECUADROS ENMARCADOS EN ROJO



PATENTE

RESUMEN Y GRAFICO

NÚMERO DE SOLICITUD

P20 020 1345

FECHA DE PRESENTACION

RESUMEN (Máx. 150 palabras)

Nuevo uso terapéutico de los extractos de Polypodium, obtenibles por extracción con un disolvente con una constante dieléctrica mayor a 20, para tratamiento de la enfermedad de La Peyronie.

GRAFICO



MINISTERIO
DE CIENCIA
Y TECNOLOGÍA



Oficina Española
de Patentes y Marcas

12

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

21 NÚMERO DE SOLICITUD

P 20 020 1345

22 FECHA DE PRESENTACIÓN

62 PATENTE DE LA QUE ES
DIVISORIA

31 NÚMERO

DATOS DE PRIORIDAD

32 FECHA

33 PAÍS

71 SOLICITANTE (S)

Especialidades Farmacéuticas CENTRUM SA

DOMICILIO Sagitario 14

NACIONALIDAD ES

72 INVENTOR (ES) Eliseo Quinatanilla Almagro, Joaquín Díaz Alperi, José Pardo Zapata, José Miguel Sempere Ortells, Ana Segura Paños

51 Int. Cl.

GRÁFICO (SÓLO PARA INTERPRETAR RESUMEN)

54 TÍTULO DE LA INVENCION

Nuevo uso terapéutico de los extractos de Polypodium

57 RESUMEN

Nuevo uso terapéutico de los extractos de Polypodium, obtenibles por extracción con un disolvente con una constante dieléctrica mayor a 20, para el tratamiento de la enfermedad de La Peyronie.

Título de la invención

Nuevo uso terapéutico' de los extractos de Polypodium.

Campo técnico de la invención

5 La presente invención describe un nuevo uso terapéutico o farmacológico de los extractos de Polypodium en el tratamiento de la enfermedad de La Peyronie.

Antecedentes de la invención

10 La enfermedad de La Peyronie es una disfunción eréctil del tejido conectivo que afecta a la túnica albugínea del pene.

En el ámbito clínico, los enfermos presentan unas induraciones o placas en el pene muy dolorosas en la fase temprana de su evolución. Las placas durante la erección provocan una incurvatura del pene que en grados avanzados dificulta o impide la actividad sexual. En ciertas ocasiones, el cuadro clínico se acompaña de pérdida de rigidez en la erección.

20 La enfermedad de Peyronie es una enfermedad con una epidemiología, historia y etiología ampliamente desconocidas. Entre los factores etiológicos encontrados hasta la fecha se pueden citar factores genéticos, traumáticos, hipertensión arterial y/o idopáticos.

25 Recientemente, se ha descrito que el factor transformante del crecimiento (TGF- β) está implicado en la etiopatogenia de la enfermedad de La Peyronie.

Los tratamientos actuales para reducir la placa incluyen la inyección vía intracavernosa de diversos agentes farmacológicos, a título de ejemplo: verapamilo, interferón $\alpha 2b$, verapamilo u hormona paratiroidea. Sin embargo, esta vía de administración es dolorosa para el paciente y la administración de la droga la debe realizar una persona cualificada.

35 Hasta la fecha y bajo el conocimiento de los inventores, la comunidad científica no ha establecido un tratamiento eficaz en la enfermedad de La Peyronie mediante la administración de un fármaco vía oral.

Uno de los tratamientos utilizados actualmente, es el uso de Tamoxifeno (Ralph et al. *The treatment of Peyronie's disease with Tamoxifeno*. Br J Urol. 1992,70: 684-651) basándose en su actividad in vitro reguladora de la secreción de TGF- β . Sin embargo, su eficacia clínica es reducida. Así, Teloken C et al *Tamoxifen versus placebo in the treatment of Peyronie's diseases* J Urol. 1999 Dec;162(6):2003-5, en un estudio clínico comparativo entre Tamoxifeno & placebo los resultados fueron similares.

Los extractos de Polypodium han sido ampliamente descritos en el estado de la técnica con diferentes actividades farmacológicas. Las patentes EP-0503.208, ES-

2.088.770, EP 1172111 y los documentos citados en la patente europea EP 1172111, describen diferentes actividades farmacológicas de los extractos de Polypodium. Las actividades terapéuticas descritas en el estado de la técnica se pueden resumir en: actividad inmunológica y reguladora de diferentes poblaciones de citocinas; regulación de la expresión de las moléculas de adhesión; actividad en las enfermedades neurodegenerativas; actividad anti-inflatoria y actividad colagenopoyética.

Los extractos de Polypodium descritos en el estado de la técnica son obtenidos mediante la extracción de los rizomas o hojas de diferentes helechos con un disolvente polar (agua, alcoholes); realizándose diferentes pasos de purificación: intercambio por resinas, desengrasado, adsorción por carbón, etc.

Objeto de la invención

El problema que resuelve la presente invención es conseguir un tratamiento farmacológico eficaz en la enfermedad de La Peyronie tanto en los aspectos clínicos, inmunológicos y psicológicos que van asociados a la enfermedad de La Peyronie.

La solución se basa en que los inventores han comprobado que mediante la administración de extractos de Polypodium a pacientes con enfermedad de La Peyronie mostraron una mejoría en todos los parámetros relacionadas con la enfermedad.

En los pacientes tratados se redujo el tamaño de la placa, incurtavura del pene, disminución del dolor durante el coito, disminución de la expresión del factor de transformante de crecimiento y mejoría psicológica de los pacientes.

Los resultados obtenidos fueron más satisfactorios en los pacientes tratados con Extractos de Polypodium que los pacientes tratados con Tamoxifeno, en todos los parámetros relacionados con la enfermedad.

Mediante la administración vía oral de los extractos de Polypodium se resuelve además los problemas asociados a la administración de drogas mediante inyección intracavernosa.

Como es entendible para un experto en la materia, los extractos de Polypodium se deben acompañar de los excipientes farmacéuticamente aceptables para su fabricación y para su administración: diluyentes, conservantes, agentes antihumedad, estabilizadores.

Los extractos de Polypodium se están comercializando en España durante 20 años y hasta la fecha el producto no ha mostrado efectos secundarios y ni toxicológicos. Por consiguiente, la administración de extractos de Polypodium resuelve el problema de la toxicidad asociado a numerosos fármacos utilizados actualmente.

Descripción detallada de la invención

Los extractos de *Polypodium* son obtenibles mediante extracción con un disolvente polar, significando disolvente polar un disolvente una constante dieléctrica
 5 (€) mayor a 20, en un modo preferente realización, los extractos de *Polypodium* son obtenibles mediante extracción con agua y evaporación del disolvente.

Alternativamente, se pueden utilizar otras operaciones conocidas para el experto en la materia y
 10 descritas en el estado de la técnica para la purificación de los extractos de *Polypodium* o mejorar el rendimiento de la extracción. Por consiguiente, estas operaciones no aportarían ninguna ventaja adicional al extracto. Entre estas operaciones se pueden citar: optimización de las
 15 condiciones del secado de la planta; combinación de diferentes disolventes; desengrasado del material vegetal; adición de agentes conservantes; adición de agentes antimicrobianos; adición de cargas para facilitar la conservación y mejorar la manipulación; extracción
 20 mediante fluidos en estado supercrítico; optimización de la época de recolección del material vegetal; purificación mediante cromatografía; purificación mediante adsorción con carbón activo u otros.

El material vegetal descrito en la invención fue
 25 recolectado en la región de los Montes Mataque en Guatemala con la consiguiente autorización de las autoridades del país.

La clasificación taxonómica de las especies vegetal depende del autor, por lo tanto, existen diferentes
 30 nomenclaturas dependiendo de la clasificación utilizada.

La clasificación taxonómica del material vegetal descrito en la presente invención se detalla a continuación:

Nombre científico: *Phlebodium aureum* (Linnaeus)
 35 Subgénero: *Phlebodium*
 Género: *Polypodium*
 Familia: *Polypodiaceae*

Además, existen otras sinónimas aceptadas tales como *Polypodium aureum* (Linnaeus) ó *Polypodium leucotomos*
 40 (Poiret) y otras variedades: *Polypodium aerolatum*, *Phlebodium aerolatum*, *Polypodium aureum* var. *Aerolatum* ó *Pleopeltis aurea*.

Por lo tanto, el término *Polypodium* se refiere a los helechos comprendidos en el género *Polypodium*.

En un modo preferente de la invención, los rizomas de *Polypodium leucotomos* (Poiret) se secan y se
 45 extractan con agua en una relación rizoma/ disolvente (1:10). El disolvente es evaporado a presión reducida hasta obtener una humedad residual del 25%
 50 aproximadamente. A los extractos resultantes se le añaden cargas (almidón, lactosa y estearato magnésico) para facilitar la manipulación y evitar la contaminación

microbiana. El extracto estabilizado se encapsula en dosis unitarias equivalentes a 120, mg de extracto acuoso seco.

Los extractos de Polypodium se muestran más efectivos en el tratamiento de la enfermedad de La Peyronie que el Tamoxifeno, fármaco de referencia en el campo de la Andrología para el tratamiento de esta patología.

En un estudio clínico sobre 34 pacientes durante seis meses de tratamiento, los pacientes tratados con el Extracto de Polypodium muestran una mejor evolución clínica que los pacientes tratados con Tamoxifeno en todos los parámetros analizados, siendo la mejoría estadísticamente significativa.

Los resultados obtenidos son detallados a continuación:

	GRUPO P			GRUPO T		
Nº Pacientes	19			15		
Parámetros analizados	Mejor	Igual	Peor	Mejor	Igual	Peor
Placa	5	14	0	4	8	3
Dolor	13	6	0	10	5	0
Incurvación pene	13	5	1	7	5	3
Dificultad coital	8	6	5	6	3	6

Los pacientes del grupo P fueron tratados con 720 mg de extracto de Polypodium obtenido según ha descrito anteriormente cada 8 horas vía oral.

Los pacientes del grupo T fueron tratados con 20 mg de Tamoxifeno cada 24 horas vía oral.

La edad de los pacientes estudiados estaba en el mismo rango.

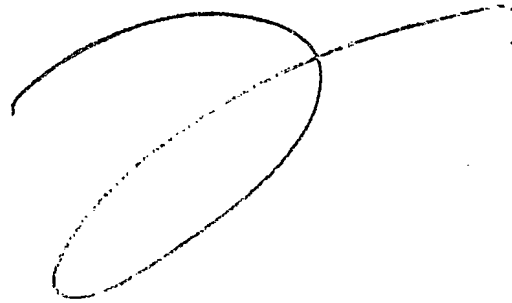
El tamaño de la placa se determinó por un examen físico y mediante ecografía de pene.

La incurvatura del pene se determinó fotográficamente.

En los pacientes tratados con extractos de Polypodium la producción de TGF- β decreció un 22% tras el tratamiento respecto a los valores iniciales, mientras que en los pacientes tratados con Tamoxifeno la producción de TGF- β decreció un 5%.

Reivindicaciones

1. Uso de los extractos de *Polypodium*, obtenibles por extracción con un disolvente con una constante dieléctrica mayor a 20, y excipientes farmacéuticamente aceptables para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad de La Peyronie.
2. Uso de los extractos de *Polypodium* según la reivindicación 1 caracterizado porque producen una mejoría clínica.
3. Uso de los extractos de *Polypodium* según la reivindicación 1 caracterizado porque normalizan los parámetros inmunológicos relacionados en la enfermedad de La Peyronie.
4. Uso de los extractos de *Polypodium* según la reivindicación 3 caracterizado porque producen una disminución del Factor Transformante del Crecimiento beta (TGF- β) tras la administración del fármaco.
5. Uso de los extractos de *Polypodium* según la reivindicación 2 caracterizado porque reducen la incurvatura del pene.
6. Uso de los extractos de *Polypodium* según la reivindicación 2 caracterizado porque reducen el dolor durante el coito.
7. Uso de los extractos de *Polypodium* según la reivindicación 2 caracterizado porque reducen el tamaño de las placas del pene.



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.